

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

225
N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 15 mars 1898, à 1 heure

PAR

Jacques DE NITTIS

LA

PARTICIPATION DE L'ORGANISME

DANS

L'IMMUNITÉ

PRÉSIDENT : M. BOUCHARD, professeur.

JUGES. . { M. CHANTEMESSE, professeur.
 { MM. GILBERT et ACHARD , agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—
1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

225

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mardi 15 mars 1898, à 1 heure

PAR

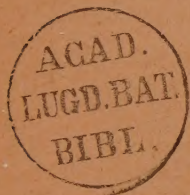
Jacques DE NITTIS

LA

PARTICIPATION DE L'ORGANISME

DANS

L'IMMUNITÉ



PRÉSIDENT : **M. BOUCHARD**, professeur.

JUGES. . { **M. CHANTEMESSE**, professeur.
 { **MM. GILBERT** et **ACHARD**, agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		TERRIER.
Matière médicale et Pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique.		LANDOUZY.
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.		CHANTEMESSE.
		{ POTAIN.
Clinique médicale.		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.		GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.		FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.		RAYMOND.
		{ BERGER.
Clinique chirurgicale.		{ DUPLAY.
		{ LE DENTU.
		{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.		PANAS.
Clinique des voies urinaires.		GUYON.
		{ N.
Clinique d'accouchements.		{ PINARD.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je serais attristé de donner à mes maîtres les plus précieux le remerciement officiel que chacun inscrit devant sa thèse s'ils devaient y voir autre chose que le témoignage nouveau d'un dévouement qui reste à leur côté.

Que M. le P^r Bouchard reçoive ici l'expression de notre gratitude pour nous avoir admis dans son laboratoire de Pathologie générale où il voulut bien encourager de son approbation quelques-unes de nos recherches. Enfin il nous a fait l'honneur de présider notre thèse.

M. Charrin, aujourd'hui professeur suppléant au Collège de France, nous a honoré pendant quelques mois d'une bienveillance si élective qu'elle nous donna l'illusion d'être lié par un peu d'amitié à un maître auquel nous attachait déjà l'admiration.

C'est M. Roger, professeur agrégé, qui nous a fait entrer au Laboratoire dont il était le chef; il nous a donné les premiers enseignements d'expérimentation, a guidé nos premières recherches et nous espérons qu'il a compris combien étaient sincères nos regrets lorsqu'il quitta le Laboratoire.

C'est pour nous un devoir de remercier les chefs qui nous ont accepté comme externe. M. le D^r Lan-

drieux, dont nous avons suivi pendant deux années, comme stagiaire, puis, comme externe, le service de maladies générales et de gynécologie, M. le D^r Broca chez qui nous avons appris ce que nous savons de chirurgie infantile, M. le D^r Gouguenheim qui a complété notre apprentissage clinique en y joignant les notions d'otologie, de rhinologie et de laryngologie.

Enfin, nous adressons nos remerciements cordiaux à M. Desgrez, chef du Laboratoire de Pathologie générale, pour les précieux conseils de sa science chimique et les marques de son amitié, qu'il nous a prodigués.

Il y aurait, de notre part, ingratitude à ne pas adresser pour finir nos meilleurs souvenirs à nos camarades de Laboratoire surtout à MM. Carnot et Josué qui nous ont souvent donné d'utiles renseignements et communiqué les procédés techniques qui, jusque dans les derniers détails, ont une telle importance pour la rigueur de l'expérimentation.

Depuis les travaux — d'une si large envergure que la génération qui vient ne pourra sans doute que les compléter, sans pouvoir en changer les lignes générales — de Pasteur et de M. Bouchard, une conception domine la Médecine : l'Intoxication.

Une maladie purement organique, goitre exophtalmique, chlorose, maladie d'Addison, etc., une maladie infectieuse, sont, l'une et l'autre, sous la dépendance des poisons formés au sein de l'organisme, soit par des tissus fonctionnant d'une façon anormale, soit par des microbes et, dans tous les cas, ce qu'on retrouve à la base de la pathogénie, c'est la Cellule.

Les tissus organiques et les collections microbiennes sont, en effet, comparables à divers points de vue ; sans s'attarder à la comparaison, plus ingénieuse qu'instructive, des formes extérieures, à la présence commune des cils vibratiles, on trouve des analogies, déjà plus nettes, dans les produits de la nutrition, dans les sécrétions, parfois identiques. La vie anaérobie de certains tissus, mise en relief par Armand Gautier et dont l'expérience célèbre de Ehrlich donna une démonstration frappante, d'autre part la vie anaérobie de certains microbes donnent à cette comparaison plus d'intimité.

Enfin, sans insister plus qu'il ne convient sur ce parallèle entre la cellule de l'organisme et la cellule bactérienne, seule capable de former une substance aussi complexe que le protoplasme aux dépens de simples composés minéraux, la greffe de tissus, si souvent employée en physiologie, n'est-elle pas comparable à l'inoculation de colonies bactériennes ? Les microbes inoculés, comme les cellules greffées, continuent à se développer dans l'organisme, à donner naissance à des composés spécifiques qui se répandent ensuite dans l'économie.

L'organisme physiologique produit des poisons variés ; l'être vivant ne vit, ne maintient sa santé, que par une sorte d'équilibre entre tant de germes de maladie et de mort ; il fait d'incessantes tentatives de suicide selon l'expression du fondateur même de la doctrine de l'auto-intoxication.

Enfin, quelle que soit la cause qui donne naissance aux poisons, que cette cause soit un agent figuré ou un organe fonctionnant d'une façon anormale, le résultat final est toujours une action sur l'organisme ; en dernière analyse, c'est la cellule du corps avec ses altérations biologiques qu'il importe de considérer, aussi bien dans une maladie de la nutrition que dans une maladie infectieuse.

Ainsi, par dessus les découvertes de la bactériologie et cette théorie microbienne qui nous offre peut-être

(1) Le Renouveau de la Pathologie cellulaire. *Revue générale des Sciences*, 28 février 1897.

l'ensemble doctrinaire le plus complet qui ait été conçu par le cerveau d'un savant, les conceptions médicales modernes se relient aux anciennes. En effet, à moins de circonstances exceptionnelles, comme la rupture des téguments ou des muqueuses, à moins d'une déchéance organique momentanée, un microbe ne se développe que chez les individus prédisposés ; c'est une constatation, banale aujourd'hui, que la présence, au seuil de l'économie, de quelques-uns des microbes pathogènes les plus fréquents.

Un homme prédisposé à contracter la tuberculose offrira asile aux bacilles de Koch qui sont la condition nécessaire, mais non suffisante de la phtisie pulmonaire ; ce qui est nécessaire, outre le microbe, c'est le terrain : la nutrition antérieure de cet homme, devenu phtisique, montre déjà en lui un être prédisposé. En quoi, en vertu de quelles modifications humorales, de quel vice nerveux, cet organisme est-il voué à cette infection ? Nous savons du moins que, depuis longtemps, la chaux et la magnésie se rencontraient dans ses urines en quantités anormales (Gaube du Gers) ainsi que l'acide phosphorique.

Ainsi, par cette considération du terrain la nouvelle pathogénie se rapproche de l'ancienne croyance aux tempéraments. Certes, les idées évoquées aujourd'hui dans l'esprit du médecin par les mots de prédisposition, d'imminence morbide diffèrent essentiellement de tout ce qui pouvait venir à l'esprit d'un praticien avant les découvertes modernes de la chimie biologique, de la physiologie de la nutrition, avant, surtout, cette pé-

riode des quinze ou vingt dernières années qui a vu se développer et se préciser la théorie microbienne.

Pour constituer une maladie infectieuse, l'organisme, comme le microbe doivent intervenir comme causes nécessaires et même entrer en lutte ; l'immunité, dans ses modalités diverses, vaccinale ou thérapeutique, représente la défense la plus profonde de l'organisme, celle qu'il met en jeu lorsque l'ennemi est entré dans l'intimité des tissus.

C'est la participation vitale de l'organisme dans la création de l'immunité, c'est la part active prise par chaque cellule que nous voudrions mettre en relief. Il semble en effet résulter d'expériences diverses que, même dans les secours qu'apporte à l'organisme infecté un sérum thérapeutique élaboré par un organisme étranger, il ne s'agit pas d'un phénomène purement chimique, mais de réactions vitales qui mettent en jeu le système nerveux.

L'immunité en général résulte de l'ensemble de circonstances qui font que tel organisme est, dans une mesure quelconque, à l'abri de tel microorganisme, moins sensible aux toxines qu'il élabore. Dans le premier cas, le microbe lui-même subit une sorte d'atténuation secrète des toxines, d'une quantité et, peut-être, d'une virulence moindres ; dans le second cas, ces toxines, au lieu de constituer, pour l'organisme au sein duquel elles se répandent, un poison violent, n'ont sur lui qu'une action atténuée ou nulle.

L'immunité est de deux ordres : naturelle, comme celle que présentent pour le charbon, les vieux rats

blancs, d'après Roux et Metschnikoff; artificielle, comme celle que l'on parvient à conférer aux cobayes contre le tétanos auquel ils sont très sensibles naturellement.

On ne peut presque parler d'immunité sans évoquer cette fameuse théorie phagocytaire de Metschnikoff, tour à tour ardemment soutenue et violemment combattue.

L'un des phénomènes frappants dans cette réaction de l'organisme est l'augmentation rapide du nombre des leucocytes; les travaux de Metschnikoff et de Pfeiffer ont montré que l'introduction d'un virus, de toxines, provoque un afflux de leucocytes, en vertu d'un phénomène d'attraction spécial, la chimiotaxie.

J. Massart (1) a analysé de plus près ces faits fondamentaux: enfermant ces toxines dans des tubes capillaires plongés dans les tissus, il a vu les leucocytes attirés par elles; si les produits microbiens sont doués d'une virulence excessive, on observe au contraire une répulsion, une chimiotaxie négative.

Une des jolies expériences qui mettent en relief le rôle de l'organisme dans cette lutte phagocytaire est décrite dans une communication de MM. Charrin et Duclert à l'Académie des sciences (2); elle montre à quel point diminue l'afflux des leucocytes autour des microbes inoculés, lorsque l'organisme est affaibli par une intoxication.

Les auteurs ont utilisé le sublimé; mais d'une façon

(1) *Semaine médicale*, 1889.

(2) 30 juillet 1894.

générale, avec tous les poisons, on voit les leucocytes se présenter en armée moins compacte contre les bacilles.

Pourtant, nous n'insisterons pas sur ce mécanisme de la défense; non pas qu'il soit dans nos intentions d'élever la moindre contestation à son importance, mais simplement parce qu'il ne rentre pas dans le cadre restreint que nous nous sommes tracé et que nous n'avons pas porté nos recherches sur ce sujet.

Du reste, la phagocytose ne peut que corroborer la conception vitaliste de l'immunité, que des expériences de toute nature semblent imposer et que nous soutenons ici. En effet, il s'agit dans ce cas d'une lutte par excellence entre des cellules: aucun des mécanismes de l'immunité n'a été mieux étudié que celui-là et ce n'est pas ici le lieu de revenir sur les ingénieuses analyses qui en ont été faites.

Si les leucocytes englobent les bactéries et les digèrent, c'est certes au moyen de sucs digestifs. M. Metschnikoff a admis par la suite que les leucocytes se montraient parfois capables d'accomplir cette digestion à distance, ce qui suppose que leurs sucs diffusent dans le sang. On a vu là un retour à une théorie humorale de l'immunité. Mais il est bien certain qu'une cellule n'agit sur une autre que par ses produits solubles, et M. Metshnikoff n'a sans doute jamais pensé à restreindre sa conception à un pur mécanisme.

Des considérations, d'ordre purement physique, avaient été mises en avant pour expliquer certains cas d'immunité; la température, en particulier, avait été invoquée. Ainsi, la poule et la grenouille sont réfrac-

taires au virus charbonneux. Pasteur, dans son expérience célèbre, a pu rendre charbonneuse une poule dont les pattes plongeaient dans l'eau fraîche; Courmont et Doyon, au sujet d'une théorie qui n'est point encore certaine, ont montré que l'on peut tuer la grenouille au moyen de la bactériodie si on la met dans une enceinte de température suffisamment élevée.

Dès lors, on conclut que, si l'immunité disparaît chez la poule refroidie comme chez la grenouille chauffée, c'est que la température de leur corps est trop haute dans le premier cas, trop basse dans le second, pour permettre l'évolution de la bactériodie.

Ce raisonnement ne peut pourtant pas subsister devant les faits; ainsi le pigeon, dont la température égale celle de la poule, prend facilement le charbon. Quant à la grenouille, même sortie de l'étuve et remise à la température normale, elle reste pendant plusieurs jours en état de réceptivité.

D'ailleurs, à la température de l'été, la bactériodie pullule facilement, de sorte que de simples considérations thermiques se montrent, en définitive, insuffisantes à expliquer l'état réfractaire.

De même bien des points secondaires doivent être résolus avant de savoir, par exemple, si le pouvoir bactéricide est le facteur de l'immunité naturelle.

« Si les propriétés bactéricides des humeurs jouent véritablement un rôle dans le mécanisme de l'immunité, elles doivent être d'autant plus marquées que l'animal est plus résistant. Or, les auteurs qui ont étudié l'immunité naturelle ont observé quelquefois des résultats

contraires à ce que la logique la plus élémentaire faisait prévoir (1) ».

Si le vieux rat blanc, par exemple, est relativement réfractaire au charbon et son sérum bactéricide, en revanche, les jeunes individus, tout en présentant la même propriété humorale, ne jouissent pas de cette immunité.

Nuttal constata que le sérum de lapin exerce sur la bactériémie charbonneuse une action destructive plus marquée qu'avec le sérum du chien. M. Roger a montré de même que le bacille du charbon symptomatique se développe plus facilement dans le sérum du lapin, animal réfractaire à la maladie, que dans le sérum du cobaye qui y est très sensible (2).

Mais il ne suffit pas d'étudier le développement numérique des microbes, il faut chercher ce que deviennent leurs propriétés, comme l'a fait M. Roger pour le bacille charbonneux cultivé dans le sérum de cobaye, de lapin, de grenouille, de chat et de chien. Il serait plus important d'être renseigné sur les modifications que subit la virulence du microbe dans le sérum des animaux sensibles et réfractaires. Les résultats obtenus ont été fort contradictoires.

« On s'est appuyé sur ces divergences pour mettre en doute le rôle du chimisme organique dans la résistance naturelle aux infections. Il nous semble, en réa-

(1) ROGER. Étude sur l'immunité. *Congrès de Moscou et Presse médicale*, 28 août 1897.

(2) *Ibidem*.

lité, que le problème est mal posé. C'est vouloir accumuler les difficultés et faire naître, comme à l'envi, les causes d'erreur, que de comparer entre eux des animaux dissemblables ». Il faudrait savoir comment se font les sécrétions bactériennes dans le corps des différents animaux, reconnaître le pouvoir des phagocytes et la résistance des cellules aux toxines. « Supposez par exemple que les cellules du chien, celles notamment qui sont chargées de la phagocytose, soient plus difficilement empoisonnées par les toxines charbonneuses que les cellules du lapin ; bien que le sérum du chien soit moins bactéricide, son immunité pourra être plus grande ; l'action du sang est suffisante, étant donnée la résistance des éléments anatomiques ; réciproquement, elle est peu marquée chez le lapin, eu égard à la sensibilité de ses cellules (1) ».

Ce ne sont pas là des hypothèses gratuites : M. Marmier a reconnu que le lapin est beaucoup plus sensible que le cobaye à la toxine charbonneuse ; il est cependant plus résistant à l'infection, à cause du pouvoir bactéricide de ses humeurs.

De plus, les expériences de Phisalix tendent à montrer que les microbes trouvent, dans certains tissus, les conditions favorables qui leur permettent de résister à l'action du sang ; des faits de cet ordre concilient l'absence d'immunité avec un haut pouvoir bactéricide des humeurs.

La part que prennent les tissus de l'organisme à la

(1) *Ibidem.*

simple lutte contre l'infection a été mise en relief par MM. Roger et Josué qui ont vu les tissus plus facilement envahis dont ils avaient lié, soit l'artère, soit la veine, ou encore sectionné les nerfs efférents (1), comme l'ont fait, d'autre part, MM. Charrin et Ruffer (2). Nous croyons que, dans les laboratoires de la Salpêtrière, on avait sectionné, pour la même démonstration, les racines postérieures et les antérieures de la moelle.

Le rôle de la nutrition, des réactions vitales de l'organisme a été mis en relief par l'étude que MM. Charrin et Roger ont faite du surmenage, à l'aide de rats blancs aussi semblables que possible par l'âge et le poids, tous inoculés de 9 gouttes de deuxième vaccin charbonneux ; cette dose, sans action sur les témoins, a tué en quelques jours tous ceux des animaux soumis au surmenage. Les résultats ont été plus démonstratifs encore en employant de petites quantités de charbon symptomatique.

On sait, dans le même ordre d'idées, quelle importance les intoxications donnent à l'infection ; le diabète en fournit le meilleur exemple.

De même, Canalis et Morpurgo (3) ont établi que le jeûne permet de conférer le charbon tant aux pigeons qu'aux poules. Tissier et Guinard (4) ont vu au contraire les toxines de la diphtérie et du pneumo-bacille engen-

(1) Congrès de Bordeaux.

(2) *Biologie*, mars 1889.

(3) *Fortsch. d. méd.*, septembre et octobre 1890.

(4) *Acad. des sciences*. 15 février 1897.

drer des désordres graves chez les chiens normaux, tandis qu'elles n'exerçaient qu'une action passagère, fugitive chez les animaux en inanition.

Si les modifications apportées à la nutrition peuvent abolir l'immunité naturelle, on peut réciproquement engendrer le pouvoir pathogène chez un microbe qui en est généralement dépourvu. Pour réaliser cette démonstration, nous nous sommes adressé à un type de saprophyte ; nous avons choisi le subtilis qui, parfois, a pu déterminer la mort, mais à des doses telles que, sans changement, tout microbe provoque, dans ces conditions, des accidents mortels (1).

L'échantillon choisi répondait botaniquement à tous les caractères de ce subtilis ; il n'avait jamais passé par l'animal ; il tuait à 12, à 15, à 20 centimètres cubes par kilogramme, volume correspondant pour un homme à plus d'un litre.

Pour exalter ce subtil, nous avons employé trois procédés : cultures sur des bouillons de plus en plus riches en sang ; passages au travers de l'animal ; éducation sur des milieux artificiels de plus en plus riches en certains poisons diastasiques, comme la toxine diphtérique.

(1) CHARRIN et J. DE NITTIS. *C. R. biologie*, 10 juillet 1897.

Cette dernière tentative nous avait été suggérée par cette notion de l'adhérence des diastases aux corps en suspension, aux précipités divers, notamment, dans l'expérience de Wurtz, par le fait de la fixation de la papaïne sur la fibrine, élément de nature protéique comme les bactéries. — Si on sait à quelles doses infinitésimales agissent ces diastases, si on les considère comme vivantes, en quelque sorte — opinion émise par certains auteurs, par Gautier, par Hanriot, — il ne paraît pas impossible d'admettre qu'elles soient aussi fixées, actives, non seulement sur les microbes élevés à leur contact, mais encore sur leurs descendants transplantés de tube en tube.

Les diverses recherches poursuivies, en mettant en jeu ce procédé, ne nous ont pas donné encore de conclusion assez nette, bien que, si on ajoute à un même volume de blanc d'œuf pur une égale quantité de deux cultures distinctes de subtil, l'une réalisée avec une variété ordinaire, l'autre avec un échantillon jadis en contact avec de la papaïne et récente, on note parfois une sorte de liquéfaction plus marquée sous l'influence de cet échantillon. — En tout cas, les résultats obtenus par les passages à travers l'organisme sont manifestes.

Expériences.

Le 20 mai, à un cobaye blanc B, de 780 grammes, 12 centimètres cubes de cultures pures de subtilis sont inoculés sous la peau : le 21, on trouve ce cobaye mort.

Le 24 mai, un cobaye E, de 390 grammes, reçoit 6 centimètres cubes de cultures obtenues avec l'œdème de B : il meurt le 25.

L'œdème de E sert à contaminer un cobaye G, à la dose de 4 centimètres cubes : il succombe en vingt heures.

Nous omettons les détails des inoculations en série, aux doses de 4, de 3, de 2 centimètres cubes.

Le 18 juin, nous inoculons un cobaye de 400 grammes avec $\frac{3}{4}$ de centimètre cube de culture ; l'œdème ensemencé est injecté le 22 juin à la dose de 0.5 centimètre cube à un cobaye de 400 grammes, qui est trouvé mort le lendemain.

Ces animaux présentent à l'autopsie un œdème au point d'inoculation, avec un exsudat plus fluide que celui que détermine le virus charbonneux. — Dans ce liquide se retrouve avec abondance le subtilis, qui, en général, pénètre dans le sang uniquement à la période agonique ; cette pénétration se fait, du reste, en médiocre abondance ; les organes — foie, rate, reins — sont, le plus souvent, envahis.

Quant au bacille lui-même, il subit des modifications morphologiques frappantes ; sa longueur surtout diminue ; quand on a sous les yeux des cultures de subtilis virulent, on aperçoit de courts bâtonnets trapus, arrondis aux extrémités ; on le ramène, toutefois, aisément au type primitif. — Le subtilis reste local, du moins en grande partie ; il tue, par conséquent, au moyen de ses produits déversés dans la circulation. — Dès lors, nous avons cherché si on peut obtenir de cet agent la sécrétion de toxines *in vitro*.

Un échantillon de subtilis, ayant tué à 1 centimètre cube en moins de vingt-quatre heures, est ensemencé sur bouillon, laissé sept jours à l'étuve, puis filtré.

Le 26 juin, 4 centimètres cubes de ces produits

filtrés sont injectés à un cobaye de 360 grammes qui succombe le 28.

Le 29 juin, sous l'influence de 3 centimètres cubes, un nouveau cobaye de 330 grammes meurt dans le même délai.

Le subtilis virulent fabrique donc des toxines dans les milieux artificiels.

Nous avons, en outre, réalisé une immunité assez solide, en injectant des cultures stérilisées de plus en plus virulentes.

Expériences.

On inocule, le 18 juin, un cobaye de 400 grammes ayant au préalable reçu de petites quantités de sécrétions; il survit, tandis que le témoin, avec une dose égale, succombe en un jour.

Le 22 juin, on dépose, sous la peau d'un cobaye vacciné, 0.8 de virus: il résiste. — Un sujet normal de même poids meurt en vingt heures, n'ayant reçu cependant que 0.5 de centimètre cube.

En somme, nous avons obtenu une race de bacillus subtilis capable de tuer en moins de vingt-quatre heures, avec des quantités peu considérables, apte à fabriquer des produits solubles, les uns mortels, les autres vaccinants.

Les phénomènes déterminés réunissent tous les caractères classiques d'une maladie infectieuse. — Remarquons que cette maladie ne ressemble pas à l'infection charbonneuse, bien qu'autrefois on ait prétendu transformer le subtilis en bactérie.

Nos expériences prouvent, une fois de plus, que la distinction des microbes en pathogènes et non patho-

gènes est tout à fait artificielle : le saprophyte le mieux caractérisé peut, après une sorte d'éducation, engendrer une maladie mortelle.

D'après quelques auteurs, lorsque les toxines pénètrent dans la circulation, il se produit de la part des éléments anatomiques une réaction défensive qui tend à détruire ou à modifier ces toxines.

Le changement d'état moléculaire de ces corps serait dû, surtout, à un ferment qui, d'après Abelous et Biarnès (1), se rencontrent dans le sang, dans les poumons, les reins, le foie. Poehl, de Saint-Petersbourg, explique les propriétés antitoxiques des sucres organiques et du sérum, vis-à-vis des toxines, par une substance faiblement alcaline, la spermine, sorte de ferment d'oxydation indirecte qui, accélérant la nutrition, faciliterait l'oxydation des poisons d'origine externe et interne.

Les glandes vasculaires, sanguines et lymphatiques, la moelle osseuse (d'après Roger et Josué) subissent dans l'infection une hyperthrophie et une suractivité fonctionnelles, en rapport, peut-être, avec une sécrétion interne exagérée.

(1) *Société biol.*, 18 mars 1889.

Nous arrivons enfin à la vaccination et à la sérothérapie.

Pour réaliser la vaccination, il existe deux méthodes : la méthode des inoculations de virus vivants, due à Pasteur, et la méthode par l'injection des seuls produits solubles ou des cultures stérilisées ; cette dernière méthode soulève des questions de priorité qui ne sont pas faciles à trancher. M. Chauveau, inoculant des cultures vivantes à une chèvre pleine, constata chez les petits une vaccination dont les agents figurés ne pouvaient être cause, puisque le filtre placentaire s'oppose à leur passage. Cette expérience ne constituait pourtant pas une démonstration décisive, le placenta étant fréquemment perméable. Salmon et Schmith, pour le choléra hog, réalisèrent la vaccination au moyen de cultures stérilisées à la température de 60° ; cette température insuffisante pouvait laisser subsister des doutes sur la destruction des germes. Aussi, les premières démonstrations rigoureuses sur la possibilité d'une vaccination au moyen des produits solubles, sont celles de M. Charin, au moyen des cultures bouillies du bacille pyocyanique, de MM. Roux et Yersin, pour la diphtérie.

La première idée qui vient à l'esprit pour donner un semblant d'explication de l'immunité, c'est de l'assimiler

à une sorte d'accoutumance. Cette comparaison, si vague qu'elle soit, ne peut se soutenir, du moins pour l'ensemble des faits : c'est ainsi que l'eau oxygénée, selon Behring, vaccine les animaux contre la diphtérie, le trichlorure d'iode, contre le tétanos ; on a prétendu que les ferments, qui digèrent en quelque sorte et rendent moins offensives les toxines, se montrent capables, injectés seuls, d'amener un certain état réfractaire.

Il semble que l'inoculation de certains poisons sache déterminer une sorte d'immunité synthétique contre des poisons de même nature plus complexes. C'est ainsi que la neurine, qui n'est qu'un des poisons élaborés par le *Proteus vulgaris* et qui, probablement, résulte de la dislocation, par la brutalité des procédés mis en œuvre, d'une molécule chimique plus complexe, la neurine s'est montrée capable, entre les mains de P. Foa, de vacciner les animaux contre le *Proteus*.

Il paraît probable que les cultures contiennent, préformées, les substances capables de vacciner un organisme ; un bacille élabore peut-être des déchets vulgaires, des poisons spécifiques, enfin, des substances vaccinales.

Cette diversité des poisons n'est pas une hypothèse : outre qu'il est impossible d'admettre à priori la seule formation d'un poison spécifique, la chimie a analysé déjà un certain nombre de produits accessoires (urée, H^2S , phénols), elle a isolé des pigments, démontré enfin l'existence de poisons virulents.

La chaleur, certaines actions chimiques peuvent dé-

truire le poison, ne laissant subsister que la substance vaccinale : ainsi, M. Roger vaccinait contre le streptocoque par les cultures stérilisées à 110° ; Sclander et Metschnikoff contre le hog-choléra par le sang chauffé à 80°, d'un animal mort de cette maladie.

Quant à la réalité de la substance vaccinale, elle n'est pas absolument démontrée ; il faut pourtant admettre son existence quand on voit une certaine catégorie de poisons microbiens engendrer seule la vaccination.

Injectez des cultures pyocyaniques chauffées, vous vaccinerez et ce résultat ne sera jamais atteint si vous introduisez seulement la pyocyanine, substance cristallisable, chimiquement définie par Fordos. C'est donc que la substance vaccinante est ailleurs.

Ce mot de « substances vaccinales » est défectueux car il implique que ces produits confèrent la vaccination d'une façon fatale, tandis qu'ils n'apportent à l'organisme que la possibilité d'élaborer l'immunité.

La vaccination s'opère toujours sous l'influence du poison microbien : cette remarque n'est pas inutile, certains modes opératoires pouvant jeter dans les esprits quelques confusions. Nous voulons parler des vaccinations réalisées par l'urine ou le sang des animaux infectés, en tant que ces liquides sont les véhicules de produits microbiens.

Le premier, M. Bouchard, a démontré, en 1881, que l'urine des malades atteints du tétanos contenait des poisons convulsivants. Il est vrai que, plus tard, faisant lui-même des objections à cette expérience, il attribuait

les résultats obtenus aux sels de potasse urinaire ; mais, trois ans après, en 1884, il reproduisait des accidents cholériformes en injectant les urines des cholériques. Donc, au lieu de puiser les produits microbiens vaccinnants dans la culture même, on peut les recueillir à la sortie d'un organisme infecté.

Avant d'être éliminés par l'urine, les produits microbiens, introduits expérimentalement ou fabriqués par les microbes dans l'organisme même, sont charriés dans les humeurs, dans le sang par exemple. Raynaud, le premier, a montré la légitimité de ce raisonnement ; modifiant la technique de façon à éliminer les germes vivants, M. Charrin réalisa, en 1889, et des maladies expérimentales et des vaccinations, au moyen du sang des animaux infectés par le bacille pyocyanique. M. Raynaud avait peut-être réalisé des vaccinations par le contagium vivant, tandis que M. Charrin les effectuait par les seuls produits solubles.

Lorsqu'un organisme s'est vacciné contre une infection, son sérum sanguin a acquis, soit des propriétés bactéricides, soit des propriétés antitoxiques, c'est-à-dire qu'il se montre capable d'entraver le développement des microbes ou même de les anéantir, et que, d'autre part, il s'oppose à l'action nocive des toxines.

Le pouvoir bactéricide que Behring avait signalé, en 1888, dans le sérum du rat, vis-à-vis de la bactériémie est quelquefois absolu, à tel point qu'après vingt heures de contact, certaines colonies microbiennes ne s'ensemencent plus dans les milieux nutritifs. Mais, en général, on observe des actions moins brutales ; une sorte

de pouvoir atténuant du sérum, bien étudié par l'école de M. Bouchard, en particulier par MM. Roger et Charrin ; d'après ces auteurs, si le microbe n'est pas toujours atteint dans sa vitalité par l'action des humeurs des animaux réfractaires, il en subit pourtant certains effets dans sa virulence.

Ce phénomène s'observe avec le sérum antistaphylococcique (Courmont), avec le sérum antidiphthérique (Nicolas). D'après Babès et Sternberg, les virus de la rage et de la vaccine perdent leurs propriétés au contact du sang des animaux rendus réfractaires. De même, le bacille pyocyanique ne sécrète pas son pigment dans les humeurs des animaux immunisés ; le pneumocoque et le streptocoque cultivés sur le sérum des vaccinés peuvent, au bout d'un certain temps, être inoculés sans dommage à des animaux neufs, où la pullulation, pourtant, reste, en apparence, normale.

A cette dernière expérience M. Achalme a fait une objection sérieuse ; attribuant l'inefficacité du microbe à la petite dose de sérum à effet préventif. « Dans les expériences des auteurs précités, ce facteur, alors inconnu, était, par cela même, complètement négligé et le mélange séro-microbien reste inoffensif, non parce que les bactéries sont atténuées par l'action du sérum, mais parce que ce dernier préserve l'organisme contre l'action pathogène des microbes qui l'accompagnent (1) ». Depuis cette époque, M. Roger, à l'occasion peut-être

(1) ACHALME. Sérothérapie Rueff., 1895.

de son rapport au congrès de Nancy sur l'immunité, M. Roger a refait ses expériences en injectant aux animaux témoins la même dose de sérum préventif qu'apportaient avec eux les microbes cultivés sur le sérum atténuant. Le résultat de ces expériences, logiquement irréprochables, a montré que le pouvoir atténuant du sérum des vaccinés est bien réel et que la vaccination peut déterminer dans le sérum un état bactéricide aussi bien que des propriétés anti-toxiques.

Et pourtant, de ces deux modes d'action, également démontrés, on semble ne retenir que le second et, pour bien des savants, les mots : sérum antitoxique semblent tout à fait équivalents à ceux de sérum thérapeutique. Les deux actions existent, parfois séparées, parfois simultanées, dans tel ou tel sérum thérapeutique; elles ne sont pas liées l'une à l'autre, comme le soutenait Büchner, puisqu'un chauffage à 65° détruit souvent le pouvoir bactéricide naturel d'un sérum, sans altérer le pouvoir anti-toxique.

La découverte de Behring du pouvoir antitoxique sembla, tout d'abord, une révolution par laquelle serait emportée la théorie phagocytaire : en réalité, dans le secours que lui apportent les sérums thérapeutiques, l'organisme ne reste nullement passif, ainsi que nous le verrons.

Rappelons que le sérum d'un animal vacciné contre la diphtérie, outre son léger pouvoir bactéricide, présente surtout des propriétés antitoxiques; le sérum antitétanique est encore un type de sérum antitoxique, comme l'ont établi Behring et Kitasato.

Peut-être est-il possible par certains artifices expérimentaux d'obtenir un sérum, soit bactéricide, soit antitoxique ; il suffirait de varier les méthodes de vaccination, si l'on s'en rapporte aux recherches poursuivies sur le choléra et la fièvre typhoïde.

Pfeiffer, inoculant d'abord des vibrions cholériques tués par le chloroforme et la chaleur, puis des vibrions vivants, obtenait une vaccination purement bactéricide, tandis que Ransom, pour préparer un sérum antitoxique, accoutumait les animaux au poison tétanique.

Le poison contenu dans le protoplasma du bacille typhique fait apparaître des propriétés bactéricides dans le sérum, d'après Funck ; d'autre part, le professeur Chantemesse obtient un sérum antitoxique en vaccinant par les toxines du bacille.

Quelles modifications la vaccination opère-t-elle dans les organismes rendus réfractaires ?

Au début de la bactériologie, Pasteur pensait que les microbes introduits dans un organisme pour le vacciner, puisent leurs éléments nutritifs dans les humeurs qui, dès lors, n'offrent plus qu'un milieu défavorable à une nouvelle invasion ; d'après cette théorie de la soustraction, on ne voit pas trop comment l'immunité pourrait se réaliser sans l'intervention du virus vivant, et, de fait, Pasteur se montra d'abord opposé à l'idée que l'immunité pourrait succéder à l'introduction des seuls produits solubles.

Les modifications certaines que l'immunité fait apparaître dans les humeurs, le seul réactif vivant les fait soupçonner ; l'analyse chimique n'est pas encore par-

venue à les mettre en lumière et rien ne prouve que la technique de M. Aronson isole véritablement la partie active des sérums thérapeutiques.

En tous cas, l'organisme n'acquiert l'immunité qu'à la suite d'une série de réactions vitales, et non pas en s'assimilant telles ou telles substances qui, préformées dans les cultures, lui apporteraient, toutes faites, des propriétés vaccinales. Jamais l'état réfractaire n'est immédiatement acquis ; le délai qui s'écoule entre les vaccinations et l'apparition de l'immunité, se chiffre habituellement par jours, mais, quelquefois, par semaines (cf. Achalme, *l'Immunité*, p. 197). C'est précisément pour rendre supportable cette réaction nécessaire, indispensable à la genèse de l'immunité, que l'on a combiné les différentes méthodes de vaccinations ; un animal ne résisterait pas à l'intensité de la réaction qui doit l'amener à un certain degré d'immunité qu'il atteint, sans trop de dommages, par une vaccination graduelle.

L'immunité, ainsi acquise, avant d'être une propriété humorale, est une propriété cellulaire.

Les humeurs de l'organisme vacciné acquièrent de nouvelles propriétés parce que les tissus eux-mêmes sont modifiés dans leur nutrition. Si les substances antitoxiques ou atténuantes circulent dans le sang, c'est qu'elles y sont nécessairement déversées.

En effet, prenez les antitoxines du sérum d'un vacciné contre la diphtérie, injectez-les à un animal neuf ; au bout de trois mois, elles seront disparues de la circulation, on n'en trouvera plus dans le sang et l'animal

succombera, aussi facilement que tous ceux de son espèce, à l'infection diphtérique.

Les antitoxines ont donc été détruites ou éliminées dans cet intervalle. Pour savoir si elles s'éliminent, M. Charrin et moi, nous avons injecté à des lapins deux ou trois centimètres cubes de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur; les urines, soigneusement recueillies, étaient injectées à des cobayes à la dose maxima de 5 centimètres cubes.

Dans le cas de l'élimination des antitoxines, chaque cobaye en aurait reçu par jour une dose qui aurait été, à la dose injectée au lapin, dans le rapport du volume d'urine injecté, au volume d'urine total.

Prenons un exemple dans nos expériences.

Un lapin recevait tous les deux jours une dose de 2 centimètres cubes de sérum de l'Institut Pasteur; en admettant que les antitoxines s'éliminent par le rein, l'injection du vingtième de l'urine journalière du lapin aurait fait passer 0,1 centimètre cube d'antitoxines dans le corps du cobaye qui, au bout de 10 injections, aurait subi l'action de 1 centimètre cube de sérum protecteur.

Nous avons pris le parti d'injecter un volume d'urine proportionnel au volume total, en prévision d'une émission irrégulière; en effet, pour peu qu'on ait pratiqué d'une façon suivie l'analyse des urines des lapins, on constate qu'elles contiennent, en quantités extrêmement variables, selon les jours, un composé, même normal, comme l'acide phosphorique: après des périodes de diminution, on constate, sans cause

apparente, une augmentation prodigieuse de cet élément (1).

Si les antitoxines s'éliminent par les urines, les cobayes de nos expériences doivent présenter une immunité déjà sensible au bout de cinq injections ; mais nous avons poussé l'expérience plus loin et les quatre co-

(1) A ce propos, qu'on nous permette de décrire un tour de main, grâce auquel le procédé ordinaire du dosage des phosphates par l'azotate et le ferrocyanure de potassium peut donner, sans trop de longueur, des résultats d'une plus grande précision ; on sait que le plus grand ennui de cette méthode consiste dans l'appréciation du moment exact où, portée au bout de l'agitateur sur une goutte de ferrocyanure, une goutte d'urine acidifiée et de réactif, détermine une couleur rouge brique.

Cette couleur ne devient nette que lorsque le point exact de précipitation de l'acide phosphorique par l'uranium est notablement dépassé et qu'une certaine quantité de nitrate d'urane est en excès dans le mélange bouillant ; de plus, la couleur ne se manifeste souvent, quand elle est peu accentuée, qu'au bout d'un certain temps. On est donc exposé à dépasser le point exact de saturation et, la plupart du temps, quand le calcul est fini, on jette les yeux sur la série des petites taches d'essai, on aperçoit, grâce à la dessiccation, la couleur caractéristique dans les essais antérieurs à celui où on l'avait perçue pour la première fois.

Aussi, après avoir disposé à l'avance une série assez longue de gouttes de ferrocyanure comme cela se pratique ordinairement, nous avons pris l'habitude, à chaque essai de notre mélange, à chaque fois que nous en portions une goutte sur la goutte de ferrocyanure, d'inscrire en dessous de cet essai la quantité de nitrate d'urane déjà versée dans l'urine.

Nous allions ainsi, répétant les essais d'autant plus souvent que nous n'avions pas l'ennui d'une longue hésitation ou d'une attente après chacun d'eux, jusqu'au moment où la réaction devenait très nette.

Après une ou deux minutes, nous n'avions qu'à regarder quel chiffre, quelle quantité de nitrate correspondait à la première tache rouge : nous avions ainsi un témoignage net au lieu d'une appréciation qui diffère selon la lumière, l'acuité visuelle ou la patience de l'opérateur, sujet à se suggestionner. En expérimentation, il faut prendre des précautions contre soi-même.

bayes qui restèrent en bonne santé avaient reçu des doses, correspondant pour les uns à 0^{cc},5 (A), 1,4^{cc} (B), pour les deux autres à 2^{cc} (C, D).

Trois autres cobayes furent abandonnés, parce que l'injection d'urine, à laquelle nous n'avions voulu mêler aucun antiseptique, avait déterminé chez eux des abcès ou un amaigrissement notable.

M. Charrin, en notre absence, inocula d'une dose de toxines diphtériques, à peine supérieure à la dose mortelle, les quatre cobayes en même temps que quatre autres qui servaient de témoins.

Or, les dates de la mort des cobayes des deux séries étaient enchevêtrées, c'est-à-dire qu'aucune des deux séries de cobayes ne présenta de survie certaine.

On peut donc dire qu'aucune portion notable d'antitoxine ne s'était éliminée par l'urine, puisque les cobayes traités ne présentaient aucune immunité, comparativement à des cobayes de même poids servant de témoins. Le professeur Bouchard avait donné une démonstration analogue pour les substances bactéricides.

En faisant allusion à ces expériences au Congrès de Moscou, M. Charrin ajoutait :

« D'autres auteurs, il est vrai, ont admis cette élimination des antitoxines par le rein. Si cette élimination se réalise, il arrive fatalement un moment où tout sera sorti.

« Si cette élimination n'existe pas, il n'en est pas moins prouvé qu'après un ou trois mois, selon les doses injectées, de la pénétration directe de ces antitoxines, les humeurs n'en contiennent plus.

« Or, quand on vaccine par les procédés habituels, l'immunité, autrement dit l'état lié à la présence de ces antitoxines, persiste longtemps.

« Si ces antitoxines, d'une part, disparaissent, et, d'autre part, sont toujours présentes, il faut fatalement conclure que, pour une partie au moins, les cellules concourent à leur genèse (1) ».

(1) Cf. *Presse médicale*, XII^e Congrès intern. de méd., 28 août 1897.

Récemment, Wassermann et Takaki ont tenté de faire triompher une hypothèse qui, tout en faisant de l'immunité une propriété cellulaire, réduirait au minimum la réaction organique dans l'immunité, mais qui n'est aucunement impliquée par les faits que ces auteurs apportent.

Tandis que la généralité des expérimentateurs n'avait jamais trouvé dans les organes des animaux neufs aucune trace d'antitoxines spécifiques, tandis qu'on admettait universellement que ces substances n'apparaissent que du fait de la vaccination, Ehrlich a soutenu que les substances antitoxiques dérivent de l'organe directement atteint par la toxine. Ainsi, les poisons du bacille de Nicolaïer formeraient, avec les cellules nerveuses attaquées, les antitoxines qui passeraient dans le sang.

C'est à cette idée que Wassermann et Takaki ont voulu apporter l'appui de l'expérimentation. Ils ont opéré des souris que leur toxine tétanique tuait à la dose de 0,001^{cc}. Or, une dose deux, trois et même dix fois mortelle de toxine, mélangée à une certaine quantité d'émulsion de substance médullaire ou cérébrale d'un animal neuf, se montrait sans effet, tandis que succombaient les animaux témoins auxquels on avait injecté la

toxine, mélangée avec l'émulsion rénale, hépatique ou splénique.

La substance cérébrale se montrait même capable, injectée seule, de préserver à l'avance les animaux contre une dose de toxine sûrement mortelle pour les animaux témoins : il semble alors que la toxine, trouvant la substance cérébrale en circulation, se combine à elle avant de porter son action sur le système nerveux central qui se trouve ainsi épargné.

On pourrait faire observer que des substances qui n'ont aucun rapport avec les antitoxines détruisent, elles aussi, les toxines et immunisent par avance les animaux ; nous avons cité le trichlorure d'iode. Mais, somme toute, ce que Wassermann et Takaki ont démontré à la faveur de faits qui n'en restent pas moins importants et intéressants, c'est aussi bien la vieille supposition de Babès que l'hypothèse d'Ehrlich.

Quel que soit le mécanisme de leur formation, les substances antitoxiques ou bactéricides, développées dans le sérum des animaux vaccinés contre une infection, se montrent capables de conjurer cette même infection chez les animaux neufs ou chez l'homme.

Un sérum thérapeutique, injecté dans l'intimité d'un organisme, le prémunit par avance sans que, jamais, on puisse appliquer à ce phénomène le nom de vaccination; introduit en même temps, ou encore après le microbe ou sa toxine, il constitue un remède spécifique, grâce auquel l'organisme résiste à l'attaque infectieuse.

Si un sérum thérapeutique prémunit par avance l'organisme récepteur contre l'invasion d'un virus déterminé, cette immunité préventive diffère autant d'une vaccination par ses causes que par ses résultats. Alors que l'immunité vaccinale ne s'établit qu'un certain temps après les injections de virus ou de poisons microbiens, alors qu'en revanche elle persiste un temps parfois très long, l'immunité préventive conférée par un sérum thérapeutique, si elle s'établit d'emblée, ne dure guère au delà de trois mois.

Voici enfin une différence d'action frappante : les cultures microbiennes injectées avant l'infection vaccinent les animaux; mais, introduites après le microbe

ou seulement en même temps, elles favorisent son invasion. C'est là un fait général que ne peut infirmer la vaccination contre la rage dont le mécanisme est encore inconnu.

Théoriquement, Ehrlich a très heureusement caractérisé la différence entre ces deux variétés d'immunité en désignant sous le nom d'immunité active celle qui est déterminée par le virus vivant ou par sa toxine et en lui opposant l'immunité passive, liée aux injections de sérum.

Une telle conception conduisait à envisager d'une façon commode, mais simpliste, ce qui se passe dans le cas d'un diphtérique, par exemple, auquel le sérum spécifique est injecté. « Ce malade, disait-on, ne peut créer lui-même son immunité ; son organisme, pris au dépourvu, peut succomber sous la violence de l'invasion bacillaire. Hé bien ! à cet homme, qui n'a ni le temps d'attendre, ni peut-être la force de créer des antitoxines, injectons les antitoxines que nous aurons fait élaborer à loisir par un animal ».

Une idée très simple vient tout d'abord à l'esprit : c'est que l'immunité passive est due aux substances mêmes, puisées dans le sérum injecté et dont l'organisme subit l'imprégnation.

- Dans le cas du sérum antidiphtérique, par exemple, l'antitoxine, injectée avec le sérum de cheval, se combinerait dans l'organisme avec le poison diphtérique, le neutraliserait en quelque sorte, de façon à former avec lui un composé inoffensif.

Il est difficile à la chimie de démontrer la fausseté

de cette conception ; mais une expérience simple suffit à en montrer l'erreur. Le mélange de venin d'ophidien et d'une dose d'antitoxines suffisantes pour le rendre inoffensif, récupère toute sa nocivité par le chauffage à 70°, cette température annihilant les propriétés du sérum, tandis qu'elle est sans effet sur le venin dont on a démontré ainsi la persistance dans le liquide.

Une expérience définitive et inattaquable prouve enfin que le sérum et la toxine subsistent côte à côte dans l'organisme sans se détruire l'un l'autre.

Injectez à une série de cobayes un mélange inoffensif de toxines diphtériques et de sérum antitoxique ; nous savons que le sérum s'élimine en quantité minime par les urines, tandis que les toxines s'y retrouvent facilement.

Si donc, les deux ordres de substances restent simplement juxtaposées, on ne doit retrouver dans les urines que les toxines inattaquées et non détruites. C'est ce que des expériences encore inédites de M. Charrin semblent démontrer.

Du reste, si un certain volume de sérum antitoxique neutralisant agissait sur la toxine de façon à en rendre inoffensive une quantité donnée, il est évident qu'un tel mélange pourrait être impunément injecté en quantité quelconque à un animal quelconque.

Or, il n'en va pas ainsi : d'une part, les fortes doses exercent toujours une action fatale ; d'autre part, un tel mélange déterminera le tétanos, par exemple chez le cobaye surmené, ou récemment vacciné contre le choléra-hog, ou intoxiqué par des produits microbiens,

tandis qu'un cobaye neuf, dans les mêmes conditions, ne présentera rien d'anormal.

Ici encore, nous avons la preuve que la toxine persiste dans le mélange avec l'antitoxine et nous pouvons apprécier aussi le rôle de l'organisme. C'est pourquoi M. Metschnikoff préfère le mot de « stimulines » à celui d'antitoxines qui n'est que la consécration d'un fait erroné.

Si elles démontrent que l'organisme ne reste pas absolument passif dans la lutte entreprise par lui avec le secours des sérums thérapeutiques, il faut convenir que ces expériences ne précisent guère en quoi consiste son rôle.

Si le cobaye, intoxiqué par des produits microbiens, n'est plus en mesure de profiter des secours que lui apporte le sérum antitétanique, faut-il voir dans ce fait le résultat d'un changement chimique survenu dans ses humeurs? Faut-il admettre, comme le fait M. Achalme dans son livre, un peu sectaire, mais remarquable, sur l'immunité que, sous l'influence du sérum « les leucocytes se montrent plus nombreux au niveau du point d'implantation du microorganisme et, surtout, plus résistants à l'action nécosante de la toxine, ce qui leur permet d'englober les bacilles, au lieu de succomber sous l'action du poison qu'ils sécrètent » ?

Nous sommes très portés à admettre cette hypothèse comme aussi à penser, toujours avec M. Achalme, que, sous l'influence du sérum, l'action zymotique des leucocytes augmente, de même que leur pouvoir à digérer les toxines, comme la trypsine ou la papaïne détruisent le poison tétanique ou diphtérique.

Mais, tout en accordant aux leucocytes leur part dans la défense de l'organisme secouru par un sérum thérapeutique, nous croyons avoir montré, avec M. Char-
rin, que les cellules fixes du corps luttent, elles aussi, contre l'infection (1).

« Pour ces expériences, nous avons employé une méthode nouvelle: Chaque fois que l'on compare l'action des virus sur deux animaux, certains doutes subsistent; les animaux, bien qu'appartenant à la même espèce, peuvent offrir, à des degrés divers, cette réceptivité ou cette résistance qui sont toujours relatives. Ces raisons nous ont conduits à modifier la technique, en opérant sur le même animal, dont des parties similaires étaient placées dans des conditions différentes.

« D'une part, nous avons créé des lésions nerveuses: la section du sciatique ou, parfois, de la moelle lombaire nous a fourni des régions comparables, les unes soustraites à l'influence du système nerveux, les autres encore soumises à son action. D'autre part, nous avons injecté, dans les veines, du sérum de cobaye vacciné contre le *Proteus vulgaris*, en suivant un procédé récemment indiqué par l'un de nous (2). Enfin, nous avons inoculé une même dose de culture vivante, virulente, du *Proteus vulgaris*, et dans la patte normale et dans la patte éternée ».

La section de la moelle ne nous a guère donné de

(1) C. R. Acad. Sciences. 4 janvier 1897.

(2) DE NITTIS. *Comptes rendus de la Société de biol.*, 13 juin 1896.

résultat, les animaux n'y survivant pas assez longtemps et succombant toujours dans un état profond de cachexie ; pour cette opération, la luxation de la colonne vertébrale est la technique la plus simple. La résection du sciatique se fait avec de l'habitude, en cinq minutes. Le lapin étant étendu sur le ventre et les poils étant coupés, on commence sur le milieu de la ligne allant de l'ischion au grand trochanter une incision d'un centimètre et demi ou deux dans l'axe de la cuisse ; on se débarrasse, sur la sonde cannelée, de la forte aponévrose sous laquelle on découvre un interstice musculaire au fond duquel on trouve le nerf ; par prudence, nous l'avons toujours réséqué sur une longueur de quelques millimètres.

Les cris aigus de l'animal au moment de la résection sont un utile moyen de contrôle.

Quant au sérum contre le *Proteus vulgaris*, il présente un intérêt exclusivement théorique.

Si ce bacille commence à prendre de l'importance en pathologie humaine, c'est surtout comme microbe associé à d'autres.

MM. Charrin et Nobécourt, pourtant, l'ont trouvé, seul, dans une pleurésie gangréneuse.

Mais, dans les cas semblables, il faut se défier d'une cause d'erreur qui tient à la facile pullulation du *Proteus*. Notre camarade Carnot nous a raconté le cas d'un abcès dont les cultures à l'étuve montraient le *Proteus* pur. Avant d'admettre un tel résultat, il fit une préparation du pus lui-même, dans lequel le *Proteus* était accompagné de diverses espèces pathogènes qui avaient

été supprimées dans les cultures par la rapide pullulation du *Proteus*.

Nous nous sommes servis du *Proteus* parce qu'on obtient toujours une lésion locale, utile aux expériences entreprises, en l'injectant sous la peau; notre sérum thérapeutique nous était, d'autre part, commode, par sa facilité d'obtention et, si bizarre que cela paraisse, par sa médiocre puissance qui nous permettait d'en injecter la dose exactement, strictement suffisante.

Le sérum est obtenu par simple injection de cultures vivantes dans le péritoine du cobaye, à une dose capable de tuer trois kilogrammes de lapin.

Après une semaine — ou même déjà après cinq jours — on peut recueillir sur ce cobaye vacciné de 3 à 6^{cc} de sérum.

« Tantôt l'injection du sérum a précédé l'énervation, tantôt elle l'a suivie, tantôt elle a été faite en même temps que l'inoculation du virus.

« Dans tous les cas, c'est dans les parties différenciées d'un même organisme dont tous les tissus subissent le contact du sérum immunisé, c'est dans des régions comparables, l'une normale, l'autre privée de ses nerfs, que nous avons comparé l'évolution du virus.

« Il importe de doser, pour ainsi dire, la résistance conférée à l'animal par l'injection de ce sérum, de la proportionner à l'infection.

« Si cette résistance est par trop considérable, les abcès peuvent être tous les deux par trop rudimentaires; dans le cas contraire, l'animal peut succomber.

Dans nos expériences, la dose injectée à chaque lapin, dose mortelle en vingt-quatre heures pour un sujet sain, détermine chez lui un amaigrissement modéré, accompagné des symptômes d'une infection subaiguë.

« *Expérience I.* — Le 16 décembre, on injecte 0^{cc},5 de sérum de cobaye vacciné à un lapin, sur lequel on opère le lendemain la section du sciatique droit. Le 20, inoculation de 1^{cc} de culture vivante de *Proteus* dans chaque patte. Un abcès se forme à droite, déjà notable le 26, alors que la patte gauche paraît intacte.

« *Expérience II.* — Un lapin, auquel on avait réséqué quelques jours avant le sciatique gauche, reçoit, le 6 décembre, 1^{cc} de sérum. Le 11, il reçoit à la partie inférieure de chaque cuisse une égale quantité de virus. Les abcès, symétriquement placés, déjà dissemblables le 18, se différencient de plus en plus, celui de gauche envahissant toute la région articulaire et présentant bientôt une fistule à la partie déclive; celui de droite n'étant représenté que par une induration, à peine grosse comme une noisette.

« *Expérience III.* — Paralysie de la patte postérieure droite, par section du sciatique, datant de plusieurs jours. Le 17 novembre, on introduit simultanément 1^{cc} de sérum thérapeutique dans la circulation de l'animal, et 1^{cc} de *Proteus* dans chaque patte. Le 30 novembre, un abcès fistuleux s'était formé à droite; une palpation attentive n'a rien révélé à gauche.

« Il est impossible de rapporter toutes les expériences: nous choisissons les plus typiques. Dans la majorité des cas, les abcès ont acquis un plus grand volume, ou même se sont développés uniquement dans la région soustraite à l'influence nerveuse.

« L'enseignement qui se dégage de ces faits, c'est que les lésions du système nerveux qui, en général,

favorisent l'infection (1), s'opposent aussi à la plénitude de la défense de l'organisme secouru par les sérums.

« Ces sérums mettent en jeu des processus variés, font apparaître des modifications, et statiques, et dynamiques ; ils interviennent en partie, en stimulant le système nerveux, qui, à son tour, stimule les cellules. Là où ce système nerveux a subi une détérioration, ces réactions font défaut, sont atténuées, ou ne sont qu'imparfaitement transmises ; les éléments anatomiques énervés offrent trop de prise au virus, réagissent insuffisamment, opposent moins de résistance ».

Cette influence du système nerveux sur les effets obtenus par l'injection des sérums d'animaux vaccinés, prouve que, non seulement les cellules des tissus prennent leur part à la défense, qu'elles aussi sont stimulées par la médication sérothérapique.

Une preuve du même ordre est apportée par les recherches postérieures de MM. Roger et Josué sur la moelle osseuse, dans laquelle ils ont constaté des modifications à la suite de l'injection de sérum antidiphthérique : la prolifération cellulaire, très active, porte surtout sur les lymphocytes et les globules rouges polynucléés. Les préparations que nous avons vues sont très nettes et constituent une nouvelle démonstration de la réaction cellulaire vitale de l'organisme, à la suite de l'introduction des sérums curateurs.

(1) CHARRIN et RUFFER. *Comptes rendus de la Société de biol.*, 9 mars 1889.

S'il faut écarter l'idée simpliste d'une action directe sur la toxine, comment comprendre l'action d'un sérum antitoxique ?

Les expériences de Fenyvessy donnent à penser qu'il s'agit d'une antitoxicité physiologique.

En effet, on sait que la toxine diphtérique ralentit les mouvements du cœur et diminue l'intensité des contractions systoliques. C'est sur la grenouille que ces phénomènes sont, le plus facilement constatés, grâce à la lenteur du mouvement cardiaque. Fenyvessy a opéré avec l'antitoxine n° 3 de Behring d'un pouvoir égal à 200; il ne donne pas de renseignements précis sur les résultats observés; MM. Charrin et Bardier, qui ont répété ses expériences, ont vu le nombre des systoles tomber de 36 à 22 après l'injection de toxines diphtériques.

Mais ce résultat que Fenyvessy présente comme absolu, les expérimentateurs français l'ont vu se produire dans la majorité des cas et non toujours.

Or, le sérum impressionne le cœur de la grenouille d'une façon opposée, c'est-à-dire que, sous son influence, les battements cardiaques deviennent plus fréquents.

Ces actions inverses se nuisent réciproquement quand on injecte simultanément la toxine et l'antitoxine. Dans les expériences telles que les a faites Fenyvessy, le cœur n'était pas influencé dans son rythme si à 2^{es} de toxines, on mélangeait 0^{gr},01 d'antitoxine.

Donc, il semble bien qu'on ait sous les yeux un exemple d'antagonisme physiologique.

En somme, nous avons vu se préciser de plus en plus la conception d'une participation active de l'éco-

nomie dans l'immunité qu'Ehrlich considérait comme passive, dans celle qui accompagne l'administration d'un sérum thérapeutique.

En résumé :

1° L'immunité ou la réceptivité résultent de la nutrition des deux cellules — organique et microbienne — en présence ; de même qu'il est possible d'abolir l'immunité en agissant sur l'organisme, de même on peut, par une sorte d'éducation, rendre pathogène le saprophyte le mieux caractérisé (le *B. Subtilis*) et l'amener à déterminer une maladie typique chez un animal normal.

2° Les substances bactéricides ou antitoxiques, apparues dans les humeurs à la suite de la vaccination, sont élaborées, d'une façon continue, par les cellules de l'organisme, puisque, si elles avaient été formées une fois pour toutes, elles seraient rapidement détruites ;

3° L'immunité, dite passive, conférée par la médication sérothérapique, résulte, elle aussi, de réactions vitales des cellules fixes de l'organisme.

VU ET APPROUVÉ :

Le président de thèse,
BOUCHARD.

VU :

Le doyen,
P. BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
O. GRÉARD.



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.